SERVIÇO DE PRODUÇÃO DE EVIDÊNCIAS PARA APOIO À TOMADA DE DECISÃO

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE PLASMA CONVALESCENTE PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR SARS-CoV-2

DATA: 13 de abril de 2020.

RESUMO EXECUTIVO

Objetivo: identificar e avaliar evidências científicas acerca da eficácia e segurança de plasma convalescente para tratamento de infecções por SARS-CoV-2.

Metodologia: foi realizada busca nas bases de dados Medline (via Pubmed), EMBASE, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), medRxiv, bioRxiv, LitCOVID, Cochrane Library, Google Scholar, Clinical Trials, ICTRP e REBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos), utilizando termos indexados, palavras-chaves e sinônimos relacionados a coronavírus humano e plasma convalescente. Títulos e resumos foram rastreados, e posteriormente, textos completos foram avaliados. Foi conduzida extração de dados dos estudos incluídos e síntese descritiva dos resultados.

Resultados: após triagem de títulos e resumos, seleção de textos completos e extração de dados, foram incluídos três estudos observacionais do tipo série de casos e 15 estudos clínicos em andamento (primeiro resultado preliminar previsto para 07/04/2020). Os três estudos contemplados foram realizados na China e utilizaram o plasma convalescente em 19 pacientes hospitalizados em estado crítico. Todos os pacientes estavam em uso de terapias com antivirais, esteroides, antibióticos, antifúngicos e/ou albumina humana. De forma geral, os pacientes apresentaram melhora dos sintomas clínicos e da lesão pulmonar e diminuição dos valores de carga viral. Em relação aos eventos adversos, apenas um paciente apresentou uma mancha vermelha facial evanescente.

Conclusão: As evidências encontradas até o momento são, na sua totalidade, consideradas preliminares já que os estudos apresentaram heterogeneidade sobre a quantidade de plasma convalescente transfundido, sobre o tempo entre a admissão hospitalar ou início dos sintomas e sobre a transfusão e os critérios de elegibilidade de pacientes para administração. Dessa forma, o uso de plasma convalescente deve ser testado quanto à segurança e eficácia no contexto de ensaios clínicos randomizados robustos, bem delineados, aprovados em comitê de ética e específicos para o

tratamento da COVID-19. Ainda, destaca-se que o plasma convalescente de infecção pelo SARS-CoV-2, por ser um produto biológico e obtido de doadores que recentemente apresentaram infecção viral de potencial gravidade, está sujeito a outros fatores relacionados às boas práticas de manejo e a não observância desses itens pode comprometer a efetividade do tratamento, além da ocorrência de reações adversas aos pacientes, consideradas altamente severas com alto risco de morte, tal como o choque anafilático. Considerando a situação de emergência atual, ainda que não conclusivo, o PC pode ser potencialmente utilizado em contextos de ensaios clínicos previamente aprovados, de modo a fortalecer os dados, atestar a eficácia e salvaguardar os pacientes e doadores de tratamentos experimentais. Por fim, diversos estudos clínicos estão em andamento sobre a temática em questão e a atualização periódica da presente revisão é necessária para identificar novas publicações e resultados. **Esse estudo tem caráter meramente informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a questão.**

MOTIVAÇÃO

Manifestação do Gabinete da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS), solicitando levantamento de evidências científicas sobre uso de plasma convalescente em pacientes infectados por SARS COV-2, para informar estratégias do Ministério da Saúde frente à emergência em saúde pública.

PERGUNTA DE PESQUISA

O uso de plasma convalescente é eficaz e seguro para tratar infecções por SARS-CoV-2 (COVID-19)?

INTRODUÇÃO

O surto de COVID-19, que ocorreu inicialmente em Hubei, na China, evoluiu para uma pandemia global emergente. A doença causada pelo coronavírus tem como agente etiológico o vírus SARS-CoV-2. As evidências científicas relacionadas à COVID-19 estão sendo produzidas em alta velocidade, sendo focadas, principalmente, em alternativas terapêuticas, a fim de tratar os casos mais graves. Atualmente, não há vacinas ou tratamentos específicos para a doença, sendo urgente identificar intervenções para prevenir e controlar a replicação e disseminação do vírus (Zhang, Liu, 2020).

O plasma convalescente (PC) é uma das alternativas terapêuticas testadas em diferentes estudos, a qual envolve a administração passiva de anticorpos contra um determinado agente, constituindo o único meio de fornecer imunidade imediata a pessoas suscetíveis. Além disso, o plasma convalescente pode estar rapidamente disponível quando houver um número suficiente de soro contendo imunoglobulina de pessoas recuperadas (Casadevall, Pirofski, 2020).

O plasma convalescente já foi utilizado em outras doenças respiratórias virais, como síndrome respiratória aguda grave (SARS), influenza pandêmica A (H1N1), influenza aviária A (H5N1), várias febres hemorrágicas, como o Ebola; e outras infecções virais. Uma revisão sistemática sobre plasma convalescente, soro ou imunoglobulina hiperimune para tratamento de infecção por coronavírus por SARS e influenza grave observou que o plasma convalescente é seguro e pode reduzir a replicação viral e, consequentemente, a mortalidade de pacientes infectados. Entretanto, os estudos incluídos eram geralmente de baixa ou muito baixa qualidade metodológica, careciam de grupos controle, caracterizando-se com moderado ou alto risco de viés. A ausência de grandes ensaios clínicos rigorosos dificulta a recomendação sobre a eficácia potencial desse tratamento (Mair-Jenkins, et al., 2015; Roback, Guarner, 2020).

No caso da COVID-19, faz-se necessário avaliar as evidências disponíveis acerca do uso do plasma convalescente para informar os gestores do SUS em relação à eficácia e segurança desse tratamento para possíveis recomendações clínicas futuras.

MÉTODOS

Desenho do estudo e local

A presente revisão sistemática rápida foi realizada por integrantes do Laboratório de Implementação do Conhecimento em Saúde do Hospital do Coração (LICS/Hcor) e Organização Pan-Americana da Saúde do Brasil (OPAS/OMS Brasil), sob a supervisão e revisão do Núcleo de Evidências da Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde.

Critérios de elegibilidade de estudos

Foram incluídos nesta revisão estudos que avaliaram o uso de plasma convalescente (PC) com ou sem associação a outros tratamentos, em pacientes de qualquer faixa etária com suspeita ou diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2.

Considerando a lacuna de conhecimento nesta temática e o número limitado de estudos publicados até o momento, foram considerados os seguintes delineamentos de estudos primários (concluídos ou em andamento): Ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quasi-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos de caso-controle, coortes retrospectivas ou prospectivas, série de casos e relato de caso. Além destes, considerou-se também os estudos secundários, como as revisões sistemáticas e metanálises.

Foram prontamente excluídas cartas ao editor, comentários, artigos de opinião, estudos *in vitro* ou em animais.

Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida, desfechos clínicos e laboratoriais conforme relatados pelos estudos incluídos, tais como: cura, mortalidade relacionada à infecção por COVID-19, mortalidade geral, internação em unidade de terapia intensiva (UTI), suporte ventilatório invasivo (ventilação mecânica, oxigenação por membrana extracorpórea - ECMO) ou não invasivo antes e depois da transfusão por PC, carga viral; mudança na temperatura corporal; escore SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), Índice PaO2/FiO2 (pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio), títulos séricos de anticorpos e; reações adversas.

Fontes de informação e estratégia de busca

As buscas foram elaboradas e realizadas por bibliotecária especialista em elaborar estratégias de busca e validada por outras três revisoras de forma independente. Foram consultadas as bases de dados eletrônicas: Pubmed, EMBASE, LitCOVID, Cochrane Library, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), utilizando termos indexados, palavras-chaves e sinônimos relacionados a coronavírus humano e plasma convalescente. Adicionalmente, foram realizadas buscas no medRxiv e bioRxiv, repositórios de pré-impressões não publicadas, no Google Scholar e nas bases de registros de ensaios clínicos, Clinical Trials, International Clinical Trials Register Platform (ICTRP) e ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos). Não houve restrição de data, idioma ou status de publicação (resumo ou texto completo).

Outras fontes também foram consultadas, como: Boletim Semanal da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sites de organizações nacionais e internacionais como a Organização Mundial de Saúde (OMS), Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), Organização Pan Americana da Saúde OPAS, Ministério da Saúde do Brasil (MS) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

As buscas foram conduzidas em 03 de abril de 2020 e atualizadas até o dia 07 de abril de 2020. Importa ressaltar que a base ICTRP está indisponível temporariamente para realização de buscas. No entanto, foi disponibilizado, no sítio eletrônico do ICTRP, arquivo para download com todos os estudos clínicos do COVID-19 registrados no banco de dados. As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica estão apresentadas no quadro 1.

Esta revisão será atualizada semanalmente, com o intuito de identificar novas publicações e obter resultados dos estudos que estão em andamento.

Quadro 1 - Fontes de informação e estratégias de busca (Atualizado em: 07/04/2020).

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	NÚMERO DE TÍTULOS
Medline (via Pubmed)	(((((("COVID-19" [Supplementary Concept] OR 2019 novel coronavirus infection[all fields] OR 2019-nCoV infection[all fields] OR COVID-19 pandemic[all fields] OR coronavirus disease-19[all fields] OR 2019-nCoV disease[all fields] OR COVID19[all fields] OR 2019 novel coronavirus disease[all fields] OR coronavirus disease 2019[all fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR Wuhan coronavirus[all fields] OR Wuhan seafood market pneumonia vírus[all fields] OR COVID19 virus[all fields] OR COVID-19 virus[all fields] OR coronavirus disease 2019 virus[all fields] OR SARS-CoV-2[all fields] OR SARS2[all fields] OR 2019-nCoV[all fields] OR 2019 novel coronavirus[all fields])) OR ("coronavirus"[mesh] OR cov[all fields] OR Coronavirus[all fields] OR "coronavirus infections"[mesh] OR human coronavirus[all fields] OR "coronavirus nl63, human"[mesh] OR "coronavirus oc43, human"[mesh] OR "coronavirus 229e, human"[mesh] OR covid-19[all fields] OR new coronavirus [all fields] OR 2019-ncov[all fields] OR novel coronavirus [all fields] OR betacoronavirus[all fields]))))) AND (("Plasma"[Mesh] OR Plasma[all fields] OR Plasmas[all fields] OR Blood Plasma[all fields] OR Blood Plasmas[all fields] OR Convalescent sera [all fields] OR Convalescent serum [all fields] OR convalescent plasma [all fields] OR Convalescent whole blood [all fields] OR Pooled human Immunoglobulin[all fields]))	480
EMBASE	('coronavirinae'/exp OR 'coronavirinae' OR 'coronavirus') AND [embase]/lim OR ('covid 19'/exp OR 'covid 19') AND [embase]/lim OR 'sars-related coronavirus'/exp AND [embase]/lim OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp AND [embase]/lim OR 'coronavirus infection'/exp AND [embase]/lim OR 'human coronavirus nl63'/exp AND [embase]/lim OR 'human coronavirus oc43'/exp AND [embase]/lim OR 'human coronavirus 229e'/exp AND [embase]/lim OR 'betacoronavirus'/exp AND [embase]/lim OR ((((2019 AND novel AND coronavirus AND infection OR '2019 ncov') AND infection OR 'covid 19') AND pandemic OR coronavirus) AND 'disease 19' OR '2019 ncov') AND disease OR covid19 OR 2019) AND novel AND coronavirus AND disease OR coronavirus) AND disease AND 2019 AND [embase]/lim OR (((((wuhan AND coronavirus OR wuhan) AND seafood AND market AND pneumonia AND vírus OR covid19) AND virus OR 'covid 19') AND virus OR coronavirus) AND disease AND 2019 AND virus OR 'sars cov 2' OR sars2 OR '2019 ncov' OR 2019) AND novel AND coronavirus AND [embase]/lim OR (new AND coronavirus OR '2019 ncov' OR novel) AND coronavirus AND 2019 AND [embase]/lim) AND ('plasma'/exp OR (((((plasmas OR plasma OR blood) AND	156

	plasma OR blood) AND plasmas OR convalescent) AND sera OR convalescent) AND sérum OR 'convalescent plasma') AND [embase]/lim	
LitCOVID	(coronavirus OR covid-19 OR 2019-nCov) AND (Convalescent plasma)	21
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees 11 #2 MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees 38 #3 MeSH descriptor: [Betacoronavirus] explode all trees 10 #4 MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees 47 #5 (COVID-19 OR novel coronavirus disease OR coronavirus disease OR COVID19 virus OR COVID-19 virus OR SARS-CoV-2 OR SARS2 OR coronavirus):ti,ab,kw 134 #6 MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees 936 #7 (Plasmas OR Blood Plasma OR Blood Plasmas OR convalescent sera OR convalescent sérum OR convalescent plasma OR OR “Convalescent whole blood” OR “Pooled human Immunoglobulin”):ti,ab,kw 67966 #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 154 #9 #6 or #7 68435 #10 #8 and #9	08
BVS	(coronavirus OR covid-19 OR 2019-nCov) (convalescent plasma)	62
medRxiv	Convalescent plasma	24
bioRxiv	Convalescent plasma	55
Clinical Trials	(covid-19 OR 2019-nCov) AND (convalescent plasma)	10
REBEC	(coronavírus OR covid-19 OR COVID) (Plasma convalescente)	0
ICTRP (International Clinical Trials Register Platform)	covid-19	13
TOTAL	829	

Seleção e extração dos dados

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas, por duas revisoras (KMS e VW). Na primeira etapa, após remoção de estudos duplicados, foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados, conforme os critérios de seleção pré-definidos. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade. Discordâncias, em ambas as etapas, foram resolvidas por uma terceira revisora (TY). O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma Rayyan (https://rayyan.qcri.org) (Ouzzani et al., 2016).

Os dados foram extraídos por uma revisora (TY) e confirmados por outra (KMS). Os seguintes dados foram extraídos: autor, ano; desenho do estudo; país; região geográfica; número de participantes; características dos participantes (idade e sexo); tipo da intervenção (isolada ou em associação); tempo da intervenção; comparador; desfechos do estudo; eficácia/efetividade da intervenção; efeito adverso ou deletério observado; conclusão do estudo e; informações sobre o financiamento do estudo.

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada por uma revisora (TY) e confirmada por outra (KMS) pelas ferramentas *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR-2) (Shea et al., 2017) para revisões sistemáticas, ferramenta de avaliação do risco de viés de ensaios clínicos da Colaboração Cochrane (Rob 1) (Higgins et al., 2019), e ferramentas do instituto Joanna Briggs para estudos observacionais (Aromataris, Munn, 2020).

Considerando que, até a presente atualização, foram incluídos somente séries de casos, foi utilizada a ferramenta do Instituto Joanna Briggs para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos (checklist de avaliação crítica de série de casos), com análise de dez domínios metodológicos, a saber: Definição explícita dos critérios de inclusão dos pacientes; Mensuração da condição padronizada e confiável para todos os participantes; Utilização de métodos válidos para identificação da condição; Inclusão consecutiva dos participantes; Inclusão completa de todos os participantes no período do estudo; Características demográficas dos participantes claramente reportadas; Características clínicas dos participantes claramente reportadas, Desfechos ou seguimento dos resultados claramente reportados; Clareza nas informações demográficas e clínicas e; Análise estatística apropriada (Aromataris, Munn, 2020).

RESULTADOS

Seleção dos estudos

Foram recuperados 829 registros nas bases de dados. Durante a seleção, foram eliminados 231 registros em duplicata e 561 referências após triagem de títulos e resumos que não atenderam os critérios de elegibilidade. Após a leitura de 37 textos na íntegra, 18 estudos foram incluídos na presente revisão, sendo 3 estudos observacionais do tipo série de casos e 15 estudos clínicos em

andamento. O processo de busca e seleção de estudos está descrito no Apêndice 1. O Apêndice 2 apresenta os artigos excluídos e os motivos para sua remoção.

Série de casos

Os três estudos contemplados foram realizados na China, tendo como objetivo descrever os resultados obtidos no uso do plasma convalescente no tratamento do COVID-19. No total, 19 pacientes foram incluídos, com idades entre 30 e 87 anos, sendo 11 homens e oito mulheres, oito com doenças crônicas (hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência mitral, doença cardio/cerebrovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença renal crônica) em estado crítico e em deterioração clínica .

De forma geral, entre os estudos incluídos, os doadores foram previamente diagnosticados com COVID-19 confirmado laboratorialmente por PCR-RT (reação em cadeia da polimerase em tempo real) e testados para SARS-CoV-2 e outros vírus respiratórios, bem como para hepatite B, hepatite C, HIV e sífilis. A coleta de plasma convalescente para COVID-19 foi realizada por aférese e transfundida nos pacientes no mesmo dia ou em lotes diferentes. Ademais, o sangue do doador foi coletado em tempos diferentes que variaram de quatro a 10 dias após alta, com os assintomáticos e com títulos séricos de anticorpos anti- SARS-CoV-2 entre 1:640 e 1:1000.

Em todos os casos, o uso do plasma convalescente foi concomitante à administração de antivirais (p. ex: remdesivir, lopinavir/ritonavir, Umifenovir), esteroides (p. ex: metilprednisolona), antibióticos, antifúngicos e/ou albumina humana. A quantidade de PC administrada variou entre 200 ml a 2400 ml, fracionadas em uma a quatro doses. Observou-se que o intervalo entre a admissão hospitalar e transfusão variou entre 3 e 22 dias; e do período de avaliação dos resultados após a transfusão foi entre 2 e 37 dias. Os resultados foram analisados por meio da coleta de diversos dados clínicos, parâmetros laboratoriais e de imagem. De forma geral, todos os pacientes apresentaram melhora dos sintomas clínicos, sendo que nove receberam alta durante a realização do estudo.

O estudo de Shen e colaboradores (2020), realizado entre 20 de janeiro e 25 de março de 2020, analisou dados de cinco pacientes (três idosos e um adulto e três mulheres e um homem), sendo que somente um idoso apresentava doença crônica (HAS e doença mitral). Os critérios para transfusão do plasma convalescente foram: 1) Pneumonia grave com progressão rápida e carga viral continuamente alta, mesmo com tratamento antiviral; 2) PaO2/FIO2 <300; e 3) Ventilação mecânica. Todos os pacientes apresentavam Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e estavam em uso de esteroides e antivirais. Foram realizadas duas transfusões de 200 a 250 ml, com total máximo de 400 ml. Os resultados demonstraram melhora no estado clínico de todos os pacientes, melhora da lesão pulmonar no terceiro dia após transfusão em um paciente e resolução gradual nos

demais a partir do terceiro dia. As cargas virais negativaram em 12 dias e a SDRA foi resolvida em quatro pacientes em 12 dias; três pacientes foram desmamados da ventilação mecânica em duas semanas. Os valores da carga viral foram negativados entre um e 12 dias após a transfusão. Três pacientes receberam alta com tempos de permanência hospitalar variando entre 51 e 55 dias.

O estudo de Duan e colaboradores (2020) foi realizado entre 23 de janeiro e 19 de fevereiro de 2020, com a inclusão de 10 pacientes: seis homens e quatro mulheres; dois idosos e oito adultos; seis sem doença crônica, três com HAS e um com doença cardio/cerebrovascular. Para a inclusão no estudo, os pacientes deveriam atender dois ou mais dos seguintes critérios: 1) idade ≥ 18 anos; 2) dificuldade respiratória, FR ≥30 batimentos / min; 3) nível de saturação de oxigênio menor que 93% no estado de repouso; e 4) pressão parcial de oxigênio (PaO2) / concentração de oxigênio (FiO2) ≤ 300 mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa). Todos os pacientes estavam utilizando terapias com antivirais, esteroides, antibióticos e/ou antifúngicos. Após a transfusão de 200 ml em dose única de plasma convalescente, todos sintomas nos 10 pacientes, especialmente febre, tosse, falta de ar e dor no peito, desapareceram ou melhoraram, além do aumento da saturação da oxihemoglobina, em grande parte de 1 a 3 dias após a transfusão. Destaca-se também a melhora da contagem de linfócitos (0,65 × 10e9/L vs. 0,76 × 10e9/ L) e diminuição da proteína C reativa (55,98 mg/L vs. 18,13 mg/L). Houve melhora nos exames radiológicos (absorção das lesões pulmonares) em 7 dias e carga viral indetectável após a transfusão em sete pacientes com viremia prévia. Dos 10 pacientes, três receberam alta e sete permaneciam internados no momento da finalização do estudo.

O estudo de Zhang e colaboradores (2020) foi realizado entre 30 de janeiro e 13 de março de 2020 e incluiu quatro pacientes, sendo duas mulheres e dois homens, dois adultos e dois idosos, três com doença crônica (HAS, doença renal crônica e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Destaca-se que uma das mulheres incluída no estudo estava grávida. Os autores não descreveram os critérios de inclusão dos pacientes, mas todos eram não respondentes às terapias antivirais e de suporte. Apresentavam condições clínicas graves, como Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico, sangramentos e disfunção de múltiplos órgãos e estavam em uso de terapias com antivirais, esteroides, antibióticos, albumina humana, imunoglobulina e/ou antifúngicos. As doses transfundidas variaram, caso a caso, de 200 ml a 2400 ml (200, 300 ou 400 ml por dose e de uma a oito transfusões). Assim como nos demais estudos, os resultados melhoraram as condições clínicas dos pacientes com diminuição da carga viral, absorção persistente da consolidação, demonstrada por tomografia computadorizada de tórax, teste de RT-PCR negativo, nível sérico de IgM diminuiu para a faixa normal, anti-SARS-CoV-2 IgG foi persistentemente positivo e aumento da PO2. Três pacientes receberam alta, com tempo de permanência hospitalar que variou

de 18 a 45 dias, e um continuava na unidade de terapia intensiva (UTI) para tratamento adicional de doenças subjacentes e falência de múltiplos órgãos.

Em relação aos eventos adversos, apenas um paciente apresentou uma mancha vermelha facial evanescente (Zhang et al., 2020), considerado reação transfusional alérgica leve. Há a descrição de somente um estudo financiado por agências que, segundo os autores, não têm conflito de interesse na publicação.

O Apêndice 3 apresenta um quadro resumo dos aspectos metodológicos e principais resultados encontrados dos estudos incluídos.

Estudos em andamento

Foram identificados 15 estudos clínicos em andamento com o objetivo de investigar a efetividade e segurança do plasma convalescente em pacientes com COVID-19. A maioria dos estudos registrados são ensaios clínicos randomizados (n=8) que irão avaliar PC comparado ao tratamento convencional ou ao plasma de pacientes não imunizados ou placebo. Grande parte dos estudos está sendo conduzida na China, e outros na Colômbia, México, Estados Unidos da América (EUA) e Irã. Ademais, os estudos são patrocinados por instituições de fomento ou pelos próprios hospitais, majoritariamente. Dez ensaios já estão em fase de recrutamento de pacientes e nenhum dos ensaios clínicos registrados possui resultados publicados (Apêndice 4).

No Brasil, segundo o Relatório Semanal número 05 do Boletim de Ética em Pesquisa, da Comissão Nacional Ética em Pesquisa (CONEP), foi registrado o protocolo do estudo: Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2 (Nº de participantes: 30), a ser conduzido pela Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein (Brasil, 2020).

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A avaliação geral média dos estudos incluídos foi de 6,3 pontos em 10. Os estudos não informaram se os casos foram consecutivos ou se todos os casos foram incluídos no período do estudo. Um artigo não foi claro quanto aos critérios de inclusão ou sobre a utilização de métodos validados para identificação dos pacientes (Apêndice 5).

DISCUSSÃO

Sumário das evidências

Os estudos incluídos nesta revisão demonstraram resultados promissores em relação à melhora dos sintomas clínicos, dos resultados laboratoriais e de imagem de pacientes graves. Dos 19 pacientes incluídos, nove receberam alta durante a realização do estudo, não sendo observada nenhuma morte; foi observado apenas um relato de evento adverso leve. Os estudos apresentaram heterogeneidade sobre a quantidade de plasma convalescente transfundido, o tempo entre a admissão hospitalar ou início dos sintomas e a transfusão e os critérios de elegibilidade de pacientes para administração. Portanto, para a obtenção de informações confiáveis e aplicáveis, é importante a condução de estudos com métodos robustos para garantir que os possíveis vieses no planejamento, na seleção, na detecção dos desfechos e no relato do estudo possam ser minimizados ou mitigados.

Os resultados desta síntese estão em consonância com diferentes estudos e revisões publicadas, que concluíram que, apesar de resultados promissores, o plasma convalescente deve ser utilizado com cautela dado que a sua eficácia e segurança não foram avaliadas por estudos com desenhos metodológicos adequados. Além disso, há precauções quanto aos eventos adversos graves associados à transfusão de plasma como a sobrecarga volêmica associada à transfusão (TACO) e a lesão pulmonar aguda associada à transfusão (TRALI), ambas com alta morbidade e mortalidade, e riscos de transmissão de outras doenças infecciosas como HIV, HBC e HCV, sendo necessário que os doadores recuperados da COVID-19 sejam selecionados adequadamente e submetidos a todos os mecanismos de triagem e testes apropriados e aplicáveis (Casadevall, Pirofski, 2020).

Uma Nota Técnica publicada pela ANVISA ressalta ainda que, mesmo que as transfusões de plasma sejam geralmente seguras e bem toleradas, o risco de eventos adversos graves existe e é necessário o suporte de médicos especializados e treinamento das equipes para a prevenção, detecção e manejo de reações transfusionais (ANVISA, 2020a).

Conforme foi apontado nos resultados, não houve padronização quanto ao período de coleta de plasma e quanto aos parâmetros de recuperação clínica dos doadores. Uma nota técnica emitida pela Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde, recomenda que a coleta de plasma por aférese em doadores convalescentes do vírus SARSCoV-2, com completa recuperação clínica no período de 15 a 30 dias, seja realizada em ambiente isolado das demais coletas a fim de evitar o cruzamento de fluxo e possível contaminação de doadores e dos profissionais de

saúde. Depois de 30 dias após o desaparecimento dos sintomas a coleta pode seguir fluxo normal (ANVISA, 2020b). Cabe ressaltar ainda que a utilização do plasma convalescente implica em considerável coordenação entre diferentes entidades, como especialistas em doenças infecciosas, hematologistas, especialistas em bancos de sangue e administradores hospitalares (Casadevall, Pirofski, 2020).

Por fim, a justificativa para uso do PC deve ser pautada em benefícios comprovados por estudos de qualidade. No contexto de emergência da pandemia e na busca por tratamentos, é salutar que, até que as evidências científicas definitivas estejam disponíveis para apoiar seu uso, o PC deve ser testado quanto à segurança e eficácia dentro dos limites de um estudo clínico randomizado cegado e eticamente aprovado ou, se for o caso, para uso emergencial autorizado (FDA, PAHO, 2020).

Fortalezas e limitações da revisão rápida

Com a proposta de encontrar todas as evidências disponíveis para o tema em questão, foi realizada ampla busca em diferentes bases de dados, repositórios de pré-impressão de artigos publicados e outras fontes de informação, bem como análise independente e avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos. No entanto, as evidências encontradas até o momento apresentam limitações inerentes ao delineamento de estudo, que inviabiliza concluir sobre a eficácia e segurança do plasma convalescente para o tratamento COVID-19.

Além do baixo número de pacientes, é questionável se a melhora das condições clínicas foi decorrente do plasma convalescente, das terapias medicamentosas ou uma combinação das duas, já que não houve grupo comparador nos estudos. Ademais, observou-se que o momento da transfusão após o início dos sintomas ou a admissão hospitalar, a gravidade, a frequência e a quantidade de plasma convalescente transfundido foi heterogêneo.

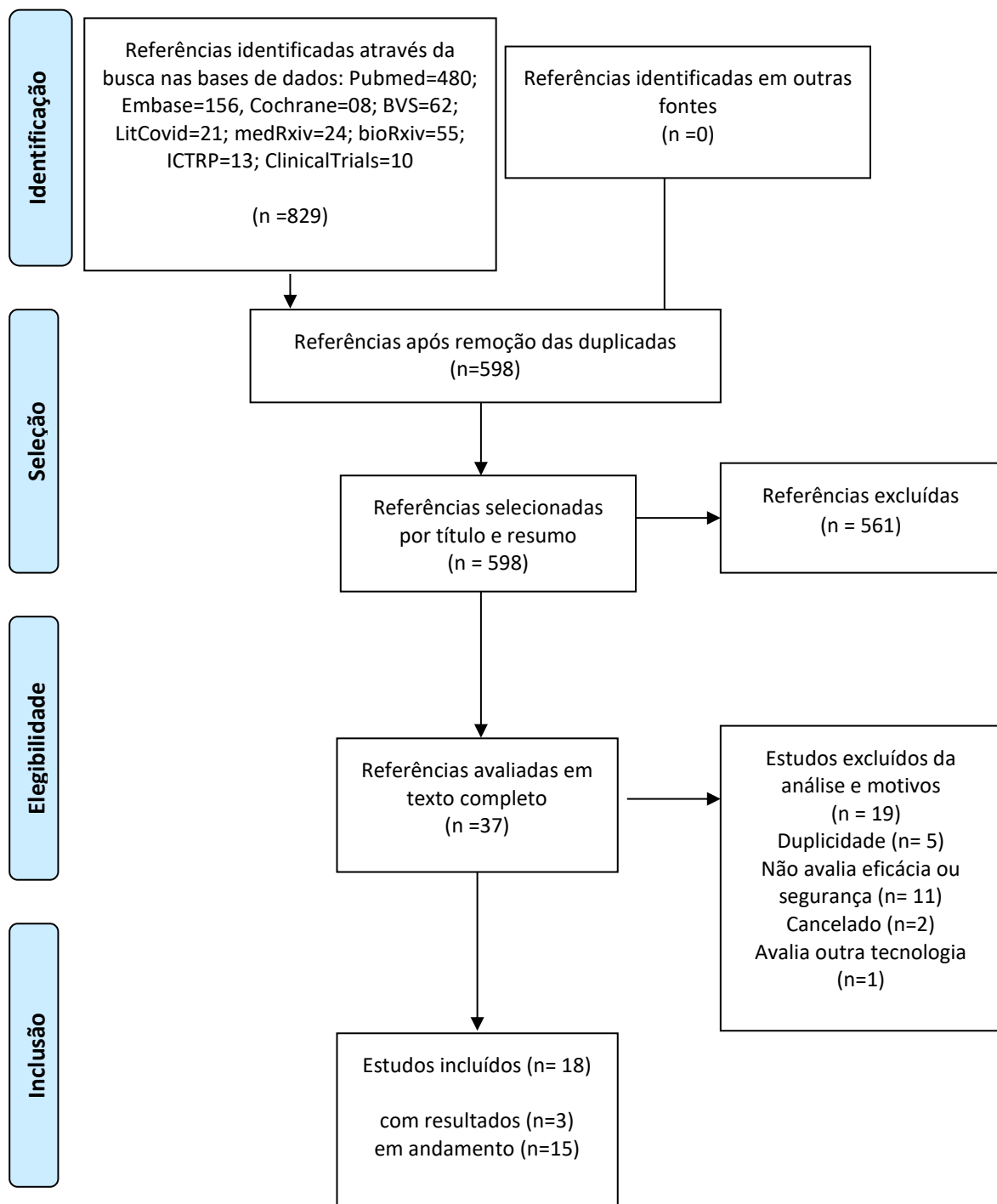
Em relação à coleta de plasma por aférese em doadores convalescentes do vírus SARS CoV-2, não houve consistência entre os estudos quanto ao tempo de recuperação do doador, o tempo entre de coleta e a transfusão e os títulos séricos de anticorpos neutralizantes ou de outras classes de imunoglobulinas.

Por fim, para atestar o efeito terapêutico do plasma convalescente, é imprescindível a condução de ensaios clínicos randomizados cegados e, em se tratando de uma condição nova no cenário da saúde, a maior parte dos estudos que avaliam a eficácia e a segurança do plasma para tratamento da COVID-19 está em andamento e ainda não há resultados conclusivos.

CONCLUSÃO

Dado que as evidências encontradas até o momento são, na sua totalidade, pesquisas com poucos participantes, sem grupo comparador e com potencial confundimento, o uso de plasma convalescente deve ser testado quanto à segurança e eficácia no contexto de ensaios clínicos randomizados robustos, bem delineados, aprovados em comitê de ética e específicos para o tratamento da COVID-19. Ainda, destaca-se que o plasma convalescente de infecção pelo SARS-CoV-2, por ser um produto biológico e obtido de doadores que recentemente apresentaram infecção viral de potencial gravidade, está sujeito a outros fatores relacionados às boas práticas de manejo e a não observância desses itens pode comprometer a efetividade do tratamento, além da ocorrência de reações adversas aos pacientes e riscos para os doadores e profissionais de saúde dos serviços de hemoterapia. Considerando a situação de emergência atual, ainda que não conclusivo, o PC pode ser potencialmente utilizado em contextos de ensaios clínicos previamente aprovados, de modo a fortalecer os dados, atestar a eficácia e salvaguardar os pacientes e doadores de tratamentos experimentais. Por fim, diversos estudos clínicos estão em andamento sobre a temática em questão e a atualização periódica da presente revisão é necessária para identificar novas publicações e resultados. Esse estudo tem caráter meramente informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a questão.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasilia – DF | (61) 3315-8972

APÊNDICE 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos

APÊNDICE 2 – Estudos excluídos e razões para exclusão.

Número	Referência	Motivo da exclusão
1	Tiberghien P, de Lambalerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how. Vox Sang 2020.	Revisão Narrativa. Não avaliou efetividade ou segurança do uso de plasma convalescente para COVID 19
2	Chen L, Xiong J, Bao L, et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Lancet Infect Dis [Internet] 2020;20(4):398–400. Available from:: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2005391169	Artigo de opinião/comentário. Não avaliou efetividade ou segurança do uso de plasma convalescente para COVID 19
3	Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. JAMA [Internet] 2020; Available from: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4940	Editorial. Não avaliou efetividade ou segurança do uso de plasma convalescente para COVID 19
4	Jawhara S. Could Intravenous Immunoglobulin Collected from Recovered Coronavirus Patients Protect against COVID-19 and Strengthen the Immune System of New Patients? Int J Mol Sci 2020;21(7).	Artigo de opinião/comentário. Não avaliou efetividade ou segurança do uso de plasma convalescente para COVID 19
5	Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. BMJ [Internet] 2020;368:m1256–m1256. Available from::: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1256	Notícias. Não avaliou efetividade ou segurança do uso de plasma convalescente para COVID 19. Citou a aprovação e critérios do tratamento nos EUA
6	de Lusignan S, Lopez Bernal J, Zambon M, et al. Emergence of a Novel Coronavirus (COVID-19): Protocol for Extending Surveillance Used by the Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre and Public Health England. JMIR public Heal Surveill 2020;6(2):e18606.	Protocolo institucional. Não descreveu a efetividade e segurança do plasma para COVID-19
7	Wong HK, Lee CK. Pivotal Role of Convalescent Plasma in Managing Emerging Infectious Diseases. Vox Sang 2020.	Artigo de opinião/comentário. Não avaliou efetividade ou segurança do uso de plasma convalescente para COVID 19
8	Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol [Internet] 2020;92(5):479–90. Available from:: http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25707	Não avaliou efetividade ou segurança do uso de plasma convalescente para COVID 19.
9	Casadevall A, Pirofski L-A. The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest 2020;	Artigo de opinião/comentário. Não avaliou efetividade ou segurança do uso de plasma convalescente para COVID 19

10	Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. Int J Antimicrob Agents 2020;105955.	Revisão narrativa. Não avaliou a efetividade do plasma para COVID 19.
11	Duan, Kai et al., 2020. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID19 patients: a pilot study. Available from:: https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145	Duplicidade. O estudo já incluído
12	WHO. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). COVID-19 trials from the ICTRP database. Available from:: https://www.who.int/ictrp/en/ .ChiCTR200003031. - A single-center, open-label and single arm trial to evaluate the efficacy and safety of anti-SARS-CoV-2 inactivated convalescent plasma in the treatment&	Cancelado pelo investigador
13	WHO. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). COVID-19 trials from the ICTRP database. .ChiCTR2000030381 - A randomized, open-label, controlled and single-center trial to evaluate the efficacy and safety of anti-SARS-CoV-2 inactivated convalescent plasma in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patient. Available from: https://www.who.int/ictrp/en/	Cancelado pelo investigador
14	U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. NCT04292340 - Anti-SARS-CoV-2 Inactivated Convalescent Plasma in the Treatment of COVID-19. Available from:: https://clinicaltrials.gov/	Duplicidade – Estudo já incluído
15	U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. NCT04323800 - Efficacy and Safety Human Coronavirus Immune Plasma (HCIP) vs. Control (SARS-CoV-2 Non-immune Plasma) Among Adults Exposed to COVID-19. Available from:: https://clinicaltrials.gov/	Duplicidade – Estudo já incluído
16	U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. NCT04325672 - Convalescent Plasma to Limit Coronavirus Associated Complications. Available from:: https://clinicaltrials.gov/	Duplicidade - Estudo excluído. O estudo foi interrompido devido à abertura do Protocolo de Acesso Expandido - FDA
17	U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. .NCT04325672 - Convalescent Plasma to Limit Coronavirus Associated Complications. Available from:: https://clinicaltrials.gov/	Duplicidade - Estudo excluído
18	U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. NCT04334876 - 6 Rapid SARS-CoV-2 IgG Antibody Testing in High Risk	O estudo avalia teste de diagnóstico para SARS-Cov-2

	Healthcare Workers. Available from:: https://clinicaltrials.gov/	
19	U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. NCT02190799 - Anti-MERS-CoV Convalescent Plasma Therapy. Available from:: https://clinicaltrials.gov/	Não avalia PC para pacientes com COVID-19

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasilia – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 3 – Principais achados dos estudos clínicos que avaliaram o uso de PC no tratamento de pacientes infectados por SARS-CoV-2 (n=3).

Autor, data, país	Delineamento do estudo	População (n, sexo, idade, características)	Intervenção	Comparador	Intervenções associadas	Desfechos	Resultados principais	Conclusão
Shen, Chenguang et al., 2020 Shenzhen, China	Série de casos	Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por SARS COV-2, com pneumonia grave, elevada carga viral, PAO2/FIO2de <300 e que utilizam ou utilizaram ventilação mecânica N=5 (faixa etária, 36-73 anos; 2 mulheres)	2 transfusões consecutivas de 200 a 250 mL de PC compatível com sistema ABO Transfusão realizada entre 10 a 22 dias após admissão.	Não houve. Comparação do tipo antes e depois	Todos os pacientes utilizaram metilprednisolona e antivirais (Lopinavir/ritonavir; interferon alfa-1b; favipiravir, umifenovir, darunavir)	Informações clínicas para os 5 pacientes antes e depois do PC	- Melhora no estado clínico geral e dos parâmetros laboratoriais dos pacientes. - Redução de lesões pulmonares nas imagens de TC em 1 a 3 dias após transfusão. - 3 pacientes receberam alta hospitalar (tempo de permanência: 53, 51 e 55 dias) - Negativação da carga viral em 1 a 12 dias após a transfusão, - Aumento dos títulos séricos de anticorpos neutralizantes - 3 pacientes foram desmamados da ventilação mecânica 2 a 9 dias após transfusão	A administração de plasma convalescente foi seguida por melhora no seu estado clínico. O tamanho limitado da amostra e o desenho do estudo impedem uma afirmação definitiva sobre a eficácia potencial desse tratamento, e essas observações requerem avaliação em ensaios clínicos com grupo comparador.
Zhang et al., 2020 China	Série de casos	Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por SARS COV-2, com pneumonia e não respondentes às terapias antivirais e de suporte	A quantidade de transfusões variou entre os pacientes. 200 a 2400 ml de PC ABO compatível, transfundindo em diferentes lotes.	Não houve. Comparação do tipo antes e depois	Todos os pacientes utilizaram metilprednisolona e antivirais (Lopinavir/ritonavir; interferon alfa-1b; oseltamivir, umifenovirl, ribavirina) e outros medicamentos	Informações clínicas para os 4 pacientes antes e depois do PC	- Diminuição da carga viral - TC do tórax mostrou absorção persistente da consolidação. - PO2 aumentou - Todos os medicamentos foram descontinuados, exceto metilprednisolona. - Teste de RT-PCR negativo	PC pode ser uma terapia potencial para pacientes gravemente enfermos infectados com SARS-CoV-2. As contribuições relativas de cuidados de suporte, terapias de investigação e resposta imune do

Autor, data, país	Delineamento do estudo	População (n, sexo, idade, características)	Intervenção	Comparador	Intervenções associadas	Desfechos	Resultados principais	Conclusão
		N=4 (faixa etária, 31-73 anos; 2 mulheres – sendo uma grávida))			antibacterianos e antifúngicos.		- Nível sérico de IgM diminuiu para a faixa normal - Anti-SARS-CoV-2 IgG foi persistentemente positivo - Três pacientes receberam alta - Um paciente continuava na UTI para tratamento adicional de doenças subjacentes e falência de múltiplos órgãos.	paciente na sobrevida não puderam ser determinadas.
Duan et al., 2020 Wuhan. China	Série de casos	Pacientes. com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19 com 2 ou mais dos seguintes critérios: idade ≥ 18 anos; com dificuldade respiratória, RR ≥30 batimentos / min; saturação O2<93% no estado de repouso; e PaO2/FiO2 ≤ 300 mmHg. N= 10 (faixa etária: 34-78; 6 homens)	Uma dose de 200 mL de PC inativado com atividade de neutralização> 1: 640 foi transfundida nos pacientes dentro de 4 horas, segundo o protocolo de transfusão de sangue da OMS. Transfusão realizada entre 11 a 20 dias após início dos sintomas	Não houve. Comparação do tipo antes e depois	Todos os pacientes fizeram tratamento antiviral (Remdesivir; interferon alfa, oseltamivir, umifenovir, ribavirina). A maioria dos pacientes também foram tratados com antibióticos e metilprednisolona.	Segurança da transfusão de PC; melhora dos sintomas clínicos e dos parâmetros laboratoriais e radiológicos em até 3 dias após a transfusão	- Melhora nos sintomas clínicos dos 10 pacientes - especialmente febre, tosse, falta de ar e dor no peito em 1-3 dias após a transfusão de PC. - As TC dos pulmões demonstraram resolução gradual das lesões - Melhora dos parâmetros laboratoriais - Os títulos de anticorpos neutralizantes de 5 pacientes aumentaram (1:640) e quatro permaneceram no mesmo nível (1:640) - As cargas virais (RNA de SARS-CoV-2), tornaram (7) ou permaneceram negativas 2 a 6 dias após a transfusão.	A carga viral diminuiu poucos dias após o tratamento com PC, e as condições clínicas desses pacientes melhoraram, conforme indicado pela redução da temperatura corporal, parâmetros laboratorias e imagem do tórax. Três pacientes que estavam recebendo ventilação mecânica não precisavam mais de suporte respiratório após transfusão. No entanto, trata-se de um estudo pequeno

Autor, data, país	Delineamento do estudo	População (n, sexo, idade, características)	Intervenção	Comparador	Intervenções associadas	Desfechos	Resultados principais	Conclusão
							- 3 receberam alta hospitalar e os demais estão em condição melhor	(10 pacientes) e não há comparadores.

Apêndice 4 – Características dos estudos em andamento que avaliam o uso de plasma convalescente na COVID-19 (n=15).

Número de registro, País	*Status*	Data prevista início/término	Delineamento	Participantes (n)	Intervenções (grupos)	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04333355 México	Ainda não recrutando	15/4/2020 30/04/2021	EC de braço único	COVID-19 (20)	Plasma Convalescente anti SARS-CoV-2	Não tem	Eventos adversos Insuficiência cardíaca Edema pulmonar Reação alérgica IInfiltrado pulmonar Carga viral de SARS-CoV-2	Hospital San Jose Tec de Monterrey Tecnologico de Monterrey
NCT04332380 Colômbia	Ainda não recrutando	01/4/2020 31/08/2020	EC de braço único	Coronavírus (10)	Plasma Convalescente anti SARS-CoV-2	Não tem	Carga viral; Títulos séricos IgM e IgG; internação; duração da terapia intensiva; tempo de internação; tempo de ventilação mecânica; Escala de desfechos da OMS; Mortalidade	Universidad del Rosario ES University Instituto Distrital de Ciencia Biotecnologia e Innovacion em salud Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
NCT04332835 Colômbia	Ainda não recrutando	01/4/2020 31/08/2020	ECR, open-label,	COVID-19 (80)	Plasma Convalescente anti SARS-CoV-2 Hidroxicloroquina Azitromicina	Hidroxicloroquina Azitromicina	Carga viral; Títulos séricos IgM e IgG; internação; duração da terapia intensiva; tempo de internação; tempo de ventilação mecânica; Escala de desfechos da OMS;	Universidad del Rosario Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud CES University Instituto Distrital de Ciencia

							Mortalidade Progressão para suplementação de O2 Eventos adversos	Biotecnología e Innovacion en Salud
NCT04327349 Irã	Recrutando	28/03/2020 30/09/2020	EC de braço único	COVID-19 (30)	Plasma Convalescente anti SARS-CoV-2	Não tem	Mortalidade; Parâmetros clínicos e laboratoriais; tempo de hospitalização, achados radiológicos, tempo de ventilação mecânica.	Mazandaran University of Medical Sciences
NCT04323800 EUA	Ainda não recrutando	01/05/2020 31/12/2022	ECR	COVID-19 (150)	Plasma Convalescente anti SARS-CoV-2	Plasma de pacientes não imunes	Desfecho composto de gravidade da doença; Carga viral; Títulos séricos IgM e IgG.	Johns Hopkins University
NCT04333251	Ainda não recrutando	01/04/2020 31/12/2022	ECR, open-label,	COVID-19 (115)	Plasma Convalescente anti SARS-CoV-2	Placebo Oxigenoterapia	Redução de oxigênio e suporte ventilatório	Baylor Research Institute
NCT04292340 China	Recrutando	01/02/2020 31/12/2022	Observacional - Estudo de casos	COVID-19 (15)	Plasma Convalescente anti SARS-CoV-2	Não tem	A taxa de depuração virológica de esfregaços na garganta, escarro ou secreções do trato respiratório inferior; Parâmetros clínicops e	•Shanghai Public Health Clinical Center

							laboratoriais.	
ChiCTR2000030702 China	Recrutando	15/02/2020 15/08/2020	ECR	COVID-19 (50)	Plasma Convalescente anti SARS-CoV-2 Tratamento convencional	Tratamento convencional	Mortalidade, tempo de hospitalização, tempo de recuperação de parâmetros clínicos	Hospital of Zhejiang University School of Medicine
ChiCTR2000030627 China	Recrutando	01/02/2020 30/05/2020	ECR	COVID-19 (30)	Plasma Convalescente anti SARS-CoV-2 Tratamento convencional	Tratamento convencional	Temperatura, Mortalidade, tempo de internação, carga viral, eventos adversos, parâmetros laboratoriais	Science and Technology Department of He'nan Province
ChiCTR2000030046 China	Recrutando	07/02/2020 07/04/2020	Série de Casos	COVID-19 (10)	Plasma Convalescente anti SARS-CoV-2	Não tem	Carga viral, parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos	China National Biotec Group
ChiCTR2000030039 China	Recrutando	O1/02/2020 Não informado	EC não randomizado	COVID-19 (90)	Plasma Convalescente anti SARS-CoV-2 Tratamento convencional	Tratamento convencional	Tempo de hospitalização, conversão sorológica, carga viral, parâmetros clínicos e laboratoriais	Hospital of Xuzhou Medical University
ChiCTR2000029850 China	Recrutando	O1/02/2020 15/02/2022	EC não randomizado	COVID-19 (20)	Plasma Convalescente anti SARS-CoV-2 Tratamento convencional	Tratamento convencional	Mortalidade, tempo de hospitalização, conversão sorológica, carga viral, parâmetros clínicos	Key Research and Development Project of Zhejiang Province-2020C03123

ChiCTR2000029757 China	Recrutando	14/02/2020 15/02/2022	ECR	COVID-19 (200)	Plasma Convalescente anti SARS-CoV-2 Tratamento convencional	Tratamento convencional	Mortalidade, tempo de hospitalização, conversão sorológica, carga viral, parâmetros clínicos	Governo
ChiCTR2000030179 China	Recrutando	24/02/2020 24/04/2020	ECR	COVID-19 (100)	Plasma Convalescente anti SARS-CoV-2 Tratamento convencional	Tratamento convencional	Cura, mortalidade, tempo de hospitalização	The First Affiliated Hospital of Nanchang Universit
ChiCTR2000030010 China	Recrutando	19/02/2020 31/04/2020	ECR	COVID-19 (100)	Plasma Convalescente anti SARS-CoV-2	Plasma de pacientes não imunes	Tempo de hospitalização, parâmetros clínicos e laboratoriais, mortalidade	Sinopharm Wuhan Blood Products Co., Ltd

APÊNDICE 5 – Avaliação da qualidade dos estudos incluídos _ Lista de avaliação crítica para séries de casos

Domínios/Estudos *	Shen et al. (2020),	Duan et al. (2020)	Zhang et al. (2020)
Were there clear criteria for inclusion in the case series?	Sim	Sim	Não
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	Sim	Sim	Sim
Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	Sim	Sim	Não
Did the case series have consecutive inclusion of participants?	Incerto. Não informa se os casos foram consecutivos	Incerto. Não informa se os casos foram consecutivos	Incerto. Não informa se os casos foram consecutivos
Did the case series have complete inclusion of participants?	Incerto. Não informa se incluiu todos os casos no período do estudo	Incerto. Não informa se incluiu todos os casos no período do estudo	Incerto. Não informa se incluiu todos os casos no período do estudo
Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	Sim	Sim	Sim
Was there clear reporting of clinical information of the participants?	Sim	Sim	Sim
Were the outcomes or follow-up results of cases clearly reported?	Sim	Sim	Sim
Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	Sim	Sim	Sim
Was statistical analysis appropriate?	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
Total da avaliação	7/10	7/10	5/10

* As perguntas em português dessa ferramenta estão descritas na sessão de métodos.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasilia – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica Nº 19/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA. Aspectos regulatórios do uso de plasma de doador convalescente para tratamento da Covid-19. 2020a Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Nota+Te%C2%B4cnica+Anvisa+Uso+Plasma+Convalescente+COVID+19.pdf/2d0db2be-482a-47e3-91c4-0b835e86eabb

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica Nº 21/2020-CGSH/DAET/SAES/MS. Coleta e transfusão de plasma de convalescentes para uso experimental no tratamento de pacientes com COVID-19. 2020b. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Nota+Te%C2%B4cnica+Anvisa+Uso+Plasma+Convalescente+COVID+19.pdf/2d0db2be-482a-47e3-91c4-0b835e86eabb

Aromataris E, Munn Z (Editors). The Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. 2020. Available from: https://reviewersmanual.joannabriggs.org/

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa - Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS?MS. 2020, 1: 1 - 11.

Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest. 2020;130(4):1545-1548. doi.org/10.1172/JCI138003. Available from: https://www.jci.org/articles/view/138003

Duan K et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proceedings of the National Academy of Sciences Apr 2020, 202004168; DOI: 10.1073/pnas.2004168117. Available from: https://www.pnas.org/content/early/2020/04/02/2004168117

FDA. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.

Mair-Jenkins et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):80-90. doi: 10.1093/infdis/jiu396. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4264590/

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews, 2016; 5:210.

PAHO. FDA: Investigational COVID-19 Convalescent Plasma – Emergency Investigational New Drug Applications. Available from: https://prais.paho.org/en/fda-investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-investigational-new-drug-applications/

Roback J, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19 Possibilities and Challenges. JAMA. 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jama.2020.4940. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763982

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008. Available from: https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008

Shen C et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA. 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jama.2020.4783. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983

Zhang B et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARSCoV- 2 infection, CHEST (2020), doi: 10.1016/j.chest.2020.03.039. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369220305717

GLOSSÁRIO

Conceitos-chave
Plasma convalescente: "é a parte líquida do sangue coletada de pacientes que se recuperaram de uma infecção e sua administração passiva é um meio que pode fornecer imunidade imediata a pessoas suscetíveis. No caso da Covid-19, trata-se de um produto que pode estar rapidamente acessível, à medida que exista um número suficiente de pessoas que se recuperaram da doença e que possam doar o plasma contendo imunoglobulinas que reajam contra o vírus SARS-CoV-22".

Fonte: ANVISA, 2020a.

CITAÇÃO

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE PLASMA CONVALESCENTE PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR SARS-Cov-2. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde. Brasília, 2020.

SOBRE A REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA

Consiste em uma síntese de evidências realizada de forma mais rápida do que uma revisão sistemática tradicional, eliminando ou simplificando etapas de sua elaboração. A Revisão Rápida serve para indicar a melhor evidência disponível sobre um determinado tópico. Esse tipo de estudo também auxilia na identificação de lacunas de evidência e na priorização de temas de pesquisa. (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid review summit: then, now and in the future. 3–4 February 2015. CADTH Summit Series. CADTH: Vancouver, BC; 2015. Disponível em: http://www.cadth.ca/cadth-summitseries.)

SOBRE O NÚCLEO DE EVIDÊNCIAS

Integrante da Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde (COEvI/DECIT), o Núcleo de Evidências (NEv) é composto por uma equipe multiprofissional. Sua função primordial é promover o uso de evidências para informar a tomada de decisão e a formulação de políticas em saúde por meio da elaboração de estudos secundários demandados pelas áreas técnicas do Ministério da Saúde (MS) e do fomento a pesquisas secundárias. As evidências científicas a serem produzidas para fins eminentes de incorporação tecnológica ou elaboração de protocolo

clínico de diretrizes terapêuticas são realizadas mediante articulação com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde.

AUTORIA

Organização Pan-Americana da Saúde do Brasil (OPAS/OMS Brasil): Kathiaja Miranda Souza
Laboratório de Implementação do Conhecimento em Saúde do Hospital do Coração: Mabel Figueiró e Tatiana Yonekura
Universidade de Campinas: Marcelo Addas Carvalho
Núcleo de Evidências: Virgínia Wachira
Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rêgo
Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti